



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

*Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului de presă al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) referitor la confirmarea de către Comitetul EMA pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee =PRAC) a recomandării de limitare la patru săptămâni a duratei tratamentului cu creme cu concentrație ridicată de estradiol.*

*EMA, 17 ianuarie 2020*

## Confirmarea de către Comitetul EMA pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (PRAC) a recomandării de limitare la patru săptămâni a duratei tratamentului cu creme cu concentrație ridicată de estradiol

Comitetul EMA pentru evaluarea riscului în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee =PRAC) a confirmat recomandarea formulată anterior de limitare la o singură perioadă de maximum patru săptămâni a duratei tratamentului cu creme care conțin estradiol în

concentrație mare, de 100 micrograme/gram (0,01%). P

PRAC a reanalizat datele avute la dispoziție privitoare la siguranța și eficacitatea cremelor cu concentrație ridicată de estradiol, utilizate pentru tratarea simptomelor de atrofie vaginală la femeile aflate în perioada post-menopauză.

Din informația deținută, reiese că, la femeile aflate în perioada post-menopauză, care le folosesc, nivelurile sanguine de estradiol se situează peste cele normale pentru această perioadă.

Ca urmare, PRAC a concluzionat că absorbția în sânge a estradiolului constituie temei de îngrijorare și ar putea provoca apariția unor reacții

adverse similare celor observate în cazul femeilor care urmează terapie de substituție hormonală (HRT). măsură se urmărește reducerea la minimum a riscului de apariție a reacțiilor adverse determinate de absorbția în sânge a estradiolului din cremele aplicate intravaginal.

Printre reacțiile adverse determinate de HRT cu administrare orală sau transdermică (sub formă de plasturi) se pot enumera tromboemboliile (formare de cheaguri venoase), accidentul vascular cerebral, cancerul endometrial (cancerul mucoasei uterine) și cancerul mamar. În plus, referitor la utilizarea pe perioadă îndelungată a cremelor cu concentrație ridicată de estradiol datele de siguranță sunt limitate. Din aceste motive, PRAC recomandă utilizarea acestor creme în cadrul unui singur tratament de maximum 4 săptămâni.

Totodată, PRAC recomandă și actualizarea Informațiilor de prescriere referitoare la aceste creme prin introducerea noilor recomandări. Pe ambalajul primar și ambalajul secundar al medicamentului se va prevedea o atenționare prin care se aduce la cunoștință faptul că medicamentul trebuie utilizat în cadrul unei singure perioade de tratament, cu durata maximă de 4 săptămâni; totodată, pentru prevenirea utilizării timp mai îndelungat decât este recomandat, mărimea tubului de cremă va fi limitată de 25 de grame.

În cele ce urmează, recomandările PRAC vor fi transmise către Grupul de Coordonare pentru Procedurile de Recunoaștere Mutuală și Descentralizată–Uman (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human =CMDh) în

vederea unei decizii cu privire la aplicarea acestora. CMDh este un organism care reprezintă statele membre ale UE, precum și Islanda, Liechtenstein și Norvegia.

## INFORMAȚII PENTRU PACIENȚI

- Cremele care conțin estradiol în concentrație mare (100 micrograme/gram=0,01%) cu administrare intravaginală trebuie folosite numai în cadrul unui singur tratament și pe perioadă care să nu depășească maximum patru săptămâni. Această recomandare este determinată de posibilitatea ca hormonul estradiol din conținutul acestor creme să se absoarbă în sânge și să mărească riscul de apariție a unor efecte adverse.
- Nu folosiți creme cu concentrație ridicată de estradiol în situația în care utilizați deja alte medicamente de terapie pentru substituție hormonală
- În caz de nelămuriri cu privire la tratamentul urmat, discutați cu medicul sau farmacistul.

## INFORMAȚII PENTRU PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

- Din cauza riscurilor asociate cu expunerea sistemică la estradiol, cremele care conțin estradiol în concentrație mare nu trebuie prescrise spre utilizare pe perioade care să depășească un singur tratament cu durata de maximum 4 săptămâni.
- Datele farmacocinetice existente cu privire la cremele care conțin estradiol în concentrație mare (100 micrograme/gram = 0,01%) pentru aplicare intravaginală demonstrează expunere sistemică substanțială la estradiol, care determină niveluri de estradiol

care depășesc intervalul normal pentru perioada post-menopauză (de până la 5 ori peste limita superioară a nivelurilor de referință normale de estradiol pentru perioada post-menopauză – 10-20 pg/ml).

- Expunerea sistemică la estradiol se poate asocia cu apariția unor reacții adverse similare celor observate în cazul terapiei de substituție hormonală (HRT) cu administrare orală sau transdermică, și anume hiperplazie endometrială/carcinom endometrial, cancer mamar și ovarian și evenimente tromboembolice.
- Cremele care conțin estradiol în concentrație mare nu trebuie prescrise împreună cu alte medicamente de terapie pentru substituție hormonală.

## INFORMAȚII SUPLIMENTARE DESPRE MEDICAMENT

Cremele cu estradiol care au făcut obiectul prezentei reevaluări conțin 100 micrograme de estradiol per gram de cremă.

Acestea sunt un tip de terapie de substituție hormonală, deoarece conțin hormonul feminin estradiol, utilizat pentru înlocuirea hormonului natural estradiol, ale cărui niveluri se diminuează după menopauză.

Aceste creme cu estradiol în concentrație mare sunt autorizate în UE de mai mulți ani și sunt indicate pentru tratarea simptomelor de atrofie vaginală la femeile aflate în perioada post-menopauză.

Acestea se găsesc pe piețele din Austria, Bulgaria, Croația, Republica Cehă, Estonia, Germania, Ungaria, Letonia, Lituania și Slovacia, sub următoarele denumiri comerciale:

Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff și Montadiol.

## INFORMAȚII SUPLIMENTARE DESPRE PROCEDURĂ

Re-evaluarea cremelor care conțin estradiol în concentrație mare (0,01%) a fost declanșată la data de 11 aprilie 2019, la solicitarea Comisiei Europene, conform prevederilor art. 31 din Directiva 2001/83/CE<sup>1</sup>.

În anul 2014, EMA a finalizat o re-evaluare a riscului de absorbție sistemică în cazul cremelor care conțin estradiol în concentrație mare, recomandând măsuri de reducere la minimum a riscului respectiv, inclusiv prin limitarea la 4

săptămâni a duratei de utilizare. În luna martie 2019, Curtea de Justiție a UE a anulat în parte concluziile re-evaluării respective, pe motive de procedură; astfel, deși nu se contestă concluziile științifice, această anulare parțială de către Curtea de Justiție a determinat invalidarea unora dintre măsurile luate pentru reducerea la minimum a riscului.

Noua re-evaluare întreprinsă a fost efectuată de Comitetul EMA pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), responsabil de evaluarea aspectelor de siguranță în domeniul medicamentelor de uz uman, care a formulat o serie de recomandări. În urma re-examinării solicitate de către unul dintre deținătorii de autorizație de punere pe piață

pentru acest medicament, PRAC și-a confirmat concluziile anterioare privitoare la cremele care conțin estradiol în concentrație mare.

Dat fiind faptul că toate aceste medicamente sunt autorizate prin procedură națională, recomandările PRAC urmează transmise Grupului de coordonare pentru procedurile de recunoaștere mutuală și descentralizată - uman (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human = CMDh), în vederea adoptării unei decizii privitoare la aplicarea acestora. CMDh răspunde de asigurarea armonizării standardelor de siguranță pentru medicamentele autorizate prin procedură națională în cadrul Uniunii Europene, Islanda, Liechtenstein și Norvegia.

<sup>1</sup> [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_cons2009/2001\\_83\\_cons2009\\_ro.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_cons2009/2001_83_cons2009_ro.pdf)